

厚生労働科学研究費

Hib、肺炎球菌、HPV及びロタウイルスワクチンの各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する
基礎的・臨床的研究

研究者 庵原 俊昭 独立行政法人国立病院機構三重病院院長

「高知県における化膿性髄膜炎および侵襲性細菌感染症に関する調査(2013年)」

【研究要旨】

全国の拠点調査の一環として、高知県においてインフルエンザ菌、肺炎球菌、B群溶連菌(GBS)による髄膜炎と他の侵襲性細菌感染症を対象に全数調査を行い、起炎菌の解析を行った。

2013年は、GBSによる化膿性髄膜炎が1例報告されたが、インフルエンザ菌、肺炎球菌による化膿性髄膜炎の報告はなかった。侵襲性感染症は4例が報告され、起炎菌は全例肺炎球菌であった。後遺症例、死亡例は認められなかった。

肺炎球菌侵襲性感染症例の発生数は昨年とほぼ同等で、全例現行の7価結合型肺炎球菌ワクチン(PCV7)でカバーされていない血清型であり、4例中2例がreplacement typeである血清型19Aであった。

公費助成開始後、接種率上昇に伴い、インフルエンザ菌に関しては髄膜炎、侵襲性感染症の患者数が大幅に減少しており、ワクチンの予防効果が示された。一方で肺炎球菌に関しては19Aを主体としたPCV7でカバーされない血清型が増加しており、今後も増加が懸念されている。2013年11月から13価結合型肺炎球菌ワクチン(PCV13)が導入され、今後の肺炎球菌侵襲性感染症における血清型の推移に注意していく必要がある。

寺内 芳彦¹⁾²⁾、佐藤 哲也¹⁾²⁾、前田 明彦²⁾、阿部 孝典²⁾、小倉 英郎²⁾、新井 淳一²⁾、島崎 洋成²⁾、島内 泰宏²⁾、武市 知己²⁾、西内 律雄²⁾、本淨 謹士²⁾、前田 賢人²⁾、石本 浩市²⁾、川上 浩一郎²⁾、橋詰 稔²⁾、浜渦 正司²⁾、浜田 文彦²⁾、船井 守²⁾、森澤 豊²⁾、藤枝 幹也¹⁾²⁾、脇口 宏¹⁾²⁾

1)高知大学医学部小児思春期医学, 2)小児感染症グループスタディ in Kochi

【A 研究目的】

小児の重症細菌感染症、すなわち化膿性髄膜炎、敗(菌)血症と他の侵襲性感染症の起炎菌の大部分を占めるインフルエンザ菌と肺炎球菌はともに、すでに先進諸国では定期予防接種が導入され、ワクチンの有効性が実証されている。わが国では2008年12月から漸く任意の予防接種としてインフルエンザ菌b

型(*Haemophilus influenzae* type b; Hib)ワクチンの接種がスタートした。肺炎球菌(*Streptococcus pneumoniae*)は、7価結合型肺炎球菌ワクチン(PCV7)が2010年2月から実施可能となった。2011年1月から、高知県全県下でこれらのワクチンの公費助成が開始された。

化膿性髄膜炎および、敗血症など侵襲性細菌感染症の全数把握をし、ワクチン導入前後と比較し、ワクチンの有用性を確認することは重要である。

全国の拠点調査の一環として、著者らは、高知県における化膿性髄膜炎に加えて、敗血症など侵襲性細菌感染症(非髄膜炎)の全数調査を2007年1月から高知県下の小児の入院施設すべてを含むネットワークを形成し行っている。高知県は山脈によって地理的に隔絶された地域であり、他県の医療施設への受診機会はほとんどない。正確な疾患別の罹

患者率を割り出すには格好の地域であるので、高知県下の小児の入院施設すべてにネットワークをつくり調査した。今回は 2013 年の集計結果を中心に報告するが、肺炎球菌については血清型を特定し、PCV7 によるカバー率を求め、有効性を予測する。本研究は、今後のワクチン行政の施策を決める上で重要である。

[B 研究対象と方法]

高知県下の小児が入院可能な 11 病院と、および小児科 6 診療所(担当医師: 石本浩市、川上浩一郎、橋詰稔、浜田文彦、船井守、森澤豊)、香川県の 1 病院の担当小児科医師に呼びかけ、2007 年 7 月に感染症調査を目的とした研究グループ(小児感染症グループスタディ in Kochi)を立ち上げた。定期的に会合を持ち、化膿性髄膜炎に加えて、敗血症、喉頭蓋炎、骨髄炎、関節炎、心膜炎、心内膜炎、脳膿瘍など侵襲性細菌感染症(非髄膜炎)患者の全数について報告するシステムを構築し前方視的に調査した。

インフルエンザ菌、肺炎球菌、B 群溶血性レンサ球菌(GBS)その他による髄膜炎および非髄膜炎侵襲性細菌感染症と診断された全患者について報告集計した。患者年齢、性別、診断名、起炎菌、初期治療に用いた起炎菌、合併症、転帰、後遺症の有無などを報告項目とした。

患者発生の報告があれば、髄液や本来無菌である体液および血液から分離培養された細菌臨床分離株を臨床検査部門および外注検査会社から分与を受け、国立感染症研究所細菌第一部と細菌第二部に、分離細菌株の血清型、遺伝子型、抗菌薬感受性検査などについて解析を依頼した。搬送を円滑に行うため、あらかじめ宅配業者と提携し、各病院から電話連絡があればすぐに、検体を集配できるようにした。

罹患率を算出するために、高知県当局が公表している 5 歳未満人口 27,885 人(2010 年度の国勢調

査に基づく)を使用した。

本研究は、高知大学医学部附属病院の倫理委員会で諮り承認を得て実施した。患者家族には、本研究の目的、意義を説明の上、調査対象とすることについて同意を得て実施した。患者氏名は匿名化して報告、集計した。

[C 研究結果]

1. 化膿性髄膜炎

2013 年 1 月～12 月の調査で、GBS による化膿性髄膜炎が 1 例報告された。血清型の確認はできなかったが、治療によって後遺症無く治癒した。

2. その他の侵襲性細菌感染症(非髄膜炎)

侵襲性感染症として 4 例の 5 歳未満児の菌血症例が報告され、全例肺炎球菌例であった。感染病巣として 3 例に肺炎が認められた。4 例中 3 例で PCV7 接種歴があり、血液から分離された肺炎球菌の血清型はいずれも PCV7 でカバーされない血清型であった(19A が 2 例、10A が 1 例、24F が 1 例)。後遺症例は認められなかった。

血液から分離同定された、肺炎球菌 4 株について国立感染症研究所で解析を実施した(担当者報告書を参照)。

[D 考察]

2007 年以降、高知県では Hib、肺炎球菌、GBS による髄膜炎および侵襲性感染症の全数調査を実施している。2011 年 1 月から全県下で Hib ワクチン、PCV7 の公費助成が開始された。5 歳未満人口 10 万人に対する、2013 年のインフルエンザ菌性髄膜炎、肺炎球菌性髄膜炎の罹患率はいずれも 0 であり、インフルエンザ菌、肺炎球菌の非髄膜炎性侵襲性感染症がそれぞれ 0、14.3 であった(表 1)。助成開始直後の 2011 年は髄膜炎、侵襲性感染症ともに大幅な減少が認められ、ワクチンの予防効果と考えられた。2012 年、2013 年と Hib 感染症に関しては、髄

膜炎、侵襲性感染症共に高知県では 1 例も報告されておらず、予防効果は継続していると考えられた。

一方、肺炎球菌に関しては、髄膜炎症例は 2011 年、2012 年にひき続き 2013 年も 1 例も報告されなかったが、菌血症が 4 例報告され、2012 年(5 例)とほぼ同等であった。血清型は 4 例とも PCV7(4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F)でカバーされない血清型であり 4 例中 2 例が血清型 19A であった。ワクチン接種率の向上により、PCV7 でカバーされる血清型の重症感染症が予防されているが、米国で問題となっている血清型 19A による replacement type が 2012 年に高知県で初めて検出され、その後報告された血清型は大半が 19A であった。19A を含む 13 価結合型肺炎球菌ワクチン(PCV13)が海外ではすでに導入されており、我が国でも 2013 年 11 月から導入された。今後も肺炎球菌侵襲性感染症における血清型の推移に注意していく必要がある。

【E 結論】

2011 年 1 月から高知県では Hib ワクチン、PCV7 が全市町村で全額公費負担となり、2011 年の全数調査では、接種率向上に伴い、髄膜炎および侵襲性感染症の大幅な減少が認められ、ワクチンの劇的

な予防効果が示された。一方で肺炎球菌に関しては 19A を主体とした PCV7 でカバーされない血清型が増加しており、2013 年 11 月から PCV13 が導入された。今後も肺炎球菌侵襲性感染症における血清型の推移に注意していく必要がある。

【F 健康危険情報】

なし

【G 研究発表】

1. 著書, 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

【H 知的財産権の出願・登録状況】

1. 免許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

表1. 侵襲性細菌感染症(5歳未満のみ、高知県、2008-13)

5歳未満人口 27,885
 協力病院数 11

実数 :人
 罹患率:5才未満人口10万人対

	2008		2009		2010		2011		2012		2013	
	実数	罹患率	実数	罹患率	実数	罹患率	実数	罹患率	実数	罹患率	実数	罹患率
Hib 髄膜炎	3	10.8	2	7.21	8	28.8	1	3.60	0	0.00	0	0.00
Hib 非髄膜炎	0	0.00	2	7.21	2	7.21	1	3.60	0	0.00	0	0.00
肺炎球菌 髄膜炎	4	14.4	3	10.8	2	7.20	0	0.00	0	0.00	0	0.00
肺炎球菌 非髄膜炎	7	25.2	6	21.6	11	39.6	1	3.60	5	18.0	4	14.3
GBS 髄膜炎	0	0.00	0	0.00	0	0	1	3.60	0	0.00	1	3.58
GBS 非髄膜炎	0	0.00	0	0.00	1	3.60	0	0.00	0	0.00	0	0